

**Newsletter numero 108 del 15.09.2012**

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV nell'adulto: le raccomandazioni del 2012 dell'*International Antiviral Society-USA Panel*
- Aumento del rischio a breve termine di tromboembolismo o morte dopo interruzione del trattamento anticoagulante con warfarin in pazienti con fibrillazione atriale.
- Ciprofloxacina per 7 giorni vs 14 giorni in donne con pielonefrite acuta: uno studio randomizzato, in aperto e in doppio cieco, controllato con placebo, di non inferiorità
- Studio su Levemir una volta al giorno (SOLVE: *Study of Once Daily Levemir*): approfondimenti sui tempi di inizio della terapia insulinica in diabetici di tipo 2 in scarso controllo nella pratica clinica
- Beneficio cardiovascolare e rischio di diabete delle statine nella prevenzione primaria: un'analisi dello studio JUPITER (N Engl J Med 2008; 359: 2195–207)
- Sintomi depressivi e pensieri suicidari tra gli ex-utilizzatori di finasteride con persistenti effetti collaterali di tipo sessuale
- Ictus e sanguinamento nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica
- Gravi effetti avversi indotti da bevacizumab: una revisione dal database di farmacovigilanza francese
- Metformina per il trattamento dell'amenorrea e dell'aumento di peso indotti dall'uso di antipsicotici in donne al primo episodio di schizofrenia: risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

Trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV nell'adulto: le raccomandazioni del 2012 dell'International Antiviral Society-USA Panel

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il miglioramento nella potenza, tollerabilità, essenzialità e disponibilità della Terapia AntiRetrovirale (*AntiRetroviral Therapy*, ART) ha consentito di ottenere, laddove la ART è disponibile, una drammatica diminuzione del numero delle malattie opportunistiche e della mortalità. I dati ottenuti nei *trial* condotti negli ultimi 2 anni sui regimi di trattamento indicano la necessità di aggiornare le linee guida della *International Antiviral Society* (IAS)-USA per la ART negli adulti infettati da HIV, nei contesti dove le risorse sono ampie.

Questa revisione riflette i nuovi dati che hanno ispirato le considerazioni su quando intraprendere la ART, sulle nuove opzioni per la terapia iniziale e quella successiva, sulla gestione della ART in caso di condizioni speciali e sui nuovi approcci per il monitoraggio della qualità e del successo del trattamento. Essa comprende, inoltre, una discussione sulle aree emergenti della profilassi pre-esposizione per le persone sieronegative ad alto rischio.

Per identificare le evidenze rilevanti pubblicate dopo l'ultimo *report* (Thompson et al., *JAMA* 2010;304:321-333) è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (intervallo 1 luglio 2010-25 maggio 2012) dalle banche-dati PubMed ed EMBASE. Sono stati anche presi in considerazione i dati presentati a conferenze e quelli riportati nei *report* di sicurezza delle Agenzie Regolatorie e dei *Safety Monitoring Board*. Sono stati identificati >600 articoli potenzialmente rilevanti; da questi, ne sono stati selezionati 141. Le raccomandazioni sono state redatte da un *panel* internazionale, inizialmente definito nel 1995 dalla IAS-USA, composto da esperti che hanno aderito in modo volontario. Le raccomandazioni sono state limitate alle modalità di ART disponibile o in ultimo stadio di sviluppo (*New Drug Application* accolto), hanno ottenuto il consenso completo del *panel* e sono state ordinate per gradi secondo la forza della raccomandazione e la qualità delle evidenze a supporto (Tabella 1).

Tabella 1. Scala della forza della raccomandazione e della qualità della evidenza

Categoria, grado	Definizione
Forza della raccomandazione	
A	Raccomandazione con forte supporto
B	Raccomandazione con moderato supporto
C	Raccomandazione con limitato supporto
Qualità dell'evidenza	
Ia	Evidenza da 1 o più <i>trial</i> randomizzati e controllati, pubblicata su letteratura <i>peer-reviewed</i>
Ib	Evidenza da 1 o più <i>trial</i> randomizzati e controllati, presentata come <i>abstract</i> a un <i>meeting peer-reviewed</i>
IIa	Evidenza da <i>trial</i> non randomizzati o da studi di coorte o caso-controllo, pubblicata su letteratura <i>peer-reviewed</i>
IIb	Evidenza da <i>trial</i> non randomizzati o da studi di coorte o caso-controllo, presentata come <i>abstract</i> a un <i>meeting peer-reviewed</i>
III	Raccomandazione basata sull'analisi del <i>panel</i> delle evidenze disponibili raccolte

Raccomandazioni per quando intraprendere la ART

Nel decidere quando intraprendere la ART dovrebbe essere ponderata la disponibilità dei pazienti al trattamento. I medici dovrebbero impegnare i servizi di supporto, nella necessità di assistenza nell'istruzione del paziente alla ART e prendere in considerazione gli ostacoli all'adesione (AIII). A tutti gli adulti con infezione da HIV dovrebbe essere proposta la ART, indipendentemente dalla conta delle cellule CD4⁺ (AIa-CIII). La forza della raccomandazione cresce al decrescere della conta delle cellule CD4⁺ e in presenza di determinate condizioni, secondo l'ordine seguente: conta delle cellule CD4⁺ ≤500/μl: AIa; conta delle cellule CD4⁺ >500/μl: BIII; gravidanza: AIa; coinfezione cronica da HBV: AIIa; coinfezione da HCV: CIII (in qualsiasi caso la coinfezione con conta delle cellule CD4⁺ >500/μl potrebbe ritardare la ART fino al completamento del trattamento dell'infezione da HCV); età >60 anni: BIIa; nefropatia HIV-associata: AIIa. La ART è raccomandata e dovrebbe essere proposta ai pazienti nel corso della fase acuta dell'infezione primaria, indipendentemente dai sintomi (BIII). In pazienti con

infezioni opportunistiche la ART dovrebbe essere intrapresa appena possibile, preferibilmente entro 2 settimane dalla diagnosi (A1a). Per i pazienti con meningite da criptococchi la tempistica ottimale è meno certa, ma l'inizio precoce della ART, nel corso del trattamento per l'infezione da criptococchi, potrebbe associarsi a una più alta mortalità; pertanto, in questi pazienti l'inizio della ART dovrebbe essere gestito consultando esperti (BIII). La ART è raccomandata per le persone infettate da HIV con TBC e dovrebbe essere intrapresa entro 2 settimane dal trattamento per la TBC quando la conta delle cellule CD4⁺ è <50/μl e da 8 a 12 settimane per coloro che hanno conte maggiori delle cellule CD4⁺ (A1a). Per i pazienti con meningite da TBC la tempistica è meno certa, ma la ART dovrebbe essere intrapresa entro le prime 2-8 settimane dalla diagnosi e gestita consultando esperti (BIII).

Tabella 2. Regimi antiretrovirali iniziali raccomandati e alternativi, compresa la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze^a

	Regime raccomandato	Regimi alternativi ^b	Commenti
NNRTI + NRTI	Efavirenz/tenofovir/emtricitabina (A1a) Efavirenz + abacavir/lamivudina ^{c,d} (A1a) In pazienti HLA-B*5701-negativi con al basale HIV-1-RNA plasmatico <100.000 copie/ml	Nevirapina + tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina (B1a) Ralpivirina/tenofovir/emtricitabina (o ralpivirina + abacavir/lamivudina) (B1a)	Con la nevirapina l'epatotossicità severa e i <i>rash</i> sono più comune nella terapia iniziale quando la conta delle cellule CD4 ⁺ >250/μl nelle donne e >400/μl negli uomini.
PI/r + NRTI^c	Darunavir/r + tenofovir/emtricitabina (A1a) Atazanavir/r + tenofovir/emtricitabina (A1a) Atazanavir/r + abacavir/lamivudina (A1a) in pazienti con HIV-1-RNA plasmatico <100.000 copie/ml	Darunavir/r + abacavir/lamivudina (BIII) Lopinavir/r ^d + tenofovir/emtricitabina (B1a) (o abacavir/lamivudina; B1a)	Altre alternative comprendono fosamprenavir/r e saquinavir/r ma sono rare le indicazioni d'uso di queste opzioni per il trattamento iniziale.
InSTI + NRTI^c	Raltegravir + tenofovir/emtricitabina (A1a)	Raltegravir + abacavir/lamivudina (BIIa) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina ^e (B1b)	Il raltegravir è somministrato due volte al giorno; l'esperienza con elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina ^e è limitata a 48 settimane.

^aQuando sono appropriate e disponibili sono raccomandate associazioni a dosi fisse. Attualmente sono disponibili come associazioni a dosi fisse efavirenz/tenofovir/emtricitabina; tenofovir/emtricitabina; abacavir/lamivudina; rilpivirina/tenofovir/emtricitabina; lopinavir/ritonavir; zidovudina/lamivudina; se approvata elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina.

^bZidovudina/lamivudina è una componente NRTI alternativa dei regimi basati su NNRTI, PI/r e raltegravir, ma il profilo di tossicità della zidovudina diminuisce la sua utilità.

^cPer diminuire il rischio di reazione da iper-sensibilità è raccomandata, prima della somministrazione dell'abacavir, lo *screening* per il polimorfismo HLA-B*5701.

^dPer i pazienti con o ad alto rischio cardiovascolare potrebbe essere preso in considerazione il fatto di evitare l'impiego dell'abacavir o di lopinavir/ritonavir.

^eNew Drug Application per questa formulazione associata è stata inviata alle Autorità Regolatorie. Sono pendenti le decisioni sull'approvazione.

Raccomandazioni per il trattamento iniziale

Le opzioni per la terapia iniziale dei pazienti adulti *naïve* con infezione confermata da virus sensibili continuano a espandersi con nuovi farmaci e coformulazioni. La terapia iniziale continua a essere basata su una combinazione di due inibitori della trascrittasi inversa nucleos(t)idici (*nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor*: NRTI) e un terzo potente farmaco che generalmente è un inibitore della trascrittasi inversa non-nucleosidico (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*: NNRTI), un inibitore delle proteasi ritonavir-boosted (*ritonavir-boosted protease inhibitor*: PI/r), un inibitore dell'integrasi (*integrase strand transfer inhibitor*: InSTI) o raramente un agente che blocca il co-recettore CCR5 (Tabella 2 e 3)

Raccomandazioni per il trattamento iniziale nel contesto di condizioni specifiche

Per i pazienti con o ad alto rischio cardiovascolare potrebbe essere preso in considerazione il fatto di evitare l'impiego dell'abacavir, del lopinavir ritonavir-boosted, o del fosamprenavir ritonavir-boosted (BIIa). In pazienti con funzione renale diminuita il tenofovir dovrebbe essere evitato, oppure se è necessario il trattamento della infezione da HBV, i dosaggi dovrebbero essere aggiustati secondo le informazioni di prescrizione (AIIa). Nelle donne in post-

menopausa, dato l'aumentato rischio di fratture da fragilità, potrebbe essere prudente evitare il tenofovir come parte della terapia iniziale (BIIa). In caso di trattamento antitubercolare basato sulla rifampina, il regime iniziale della ART raccomandato è efavirenz + 2 NRTI (AIIa). La recente raccomandazione all'impiego di un regime della durata di 3 mesi, consistente in una somministrazione settimanale di isoniazide con rifapentina per il trattamento dell'infezione tubercolare latente, non è raccomandata per i pazienti con infezione da HIV che ricevono la ART (BIII). Per i pazienti con infezione da HIV e HBV il regime della ART dovrebbe comprendere il tenofovir e la emtricitabina (o la lamivudina) come NRTI di fondo.

Tabella 3. Regimi iniziali basati su antagonisti di CCR5 che risparmiano gli NRTI che possono essere presi in considerazione solo in circostanze speciali

	Regimi	Commenti
Antagonista di CCR5 + NRTI (a risparmio di NNRTI, PI e InSTI)	Maraviroc + tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina (CIII)	Prima di prescrivere il maraviroc dovrebbe essere fatto un saggio di tropismo per la conferma del virus R5. Il maraviroc non è efficace nelle persone con infezione da virus X4 o duale/mista X4/R5. Sono disponibili pochi dati per il maraviroc con tenofovir/emtricitabina o con abacavir/lamivudina.
PI/r + InSTI (a risparmio di NRTI)	Darunavir/ritonavir + raltegravir (BIIa) Lopinavir/ritonavir + raltegravir (BIIa)	Stanno aumentando i dati per questi regimi. Sono necessarie evidenze dai <i>trial</i> clinici prima di una formale raccomandazione.

Raccomandazioni per il monitoraggio

Per confermare la soppressione della viremia a <50 copie/ml, dopo l'inizio del trattamento o il suo cambiamento per fallimento virologico, i livelli plasmatici del RNA di HIV-1 dovrebbero essere monitorati almeno ogni 3 mesi (AIIa). Dopo l'inizio della terapia, per determinare la necessità di una profilassi primaria delle infezioni opportunistiche la conta delle cellule CD4⁺ dovrebbe essere monitorata almeno ogni 3 mesi, specialmente se i pazienti hanno conta <200/μl (BIII). Una volta che la carica virale è stata soppressa per 1 anno e la conta delle cellule CD4⁺ è stabile a ≥350/μl, se i pazienti hanno un' affidabile adesione alla terapia i livelli plasmatici del RNA di HIV-1 e la conta delle cellule CD4⁺ possono essere monitorati a intervalli fino a 6 mesi (CIII). Nel corso della terapia valori del RNA di HIV-1 rilevabili (>50 copie/ml) dovrebbe essere confermati in un campione successivo ottenuto a distanza di 2-4 settimane dal precedente e a premessa di decisioni relative alla gestione (BIII). L'aumento sostenuto dei livelli del RNA di HIV-1 a 50-200 copie/ml dovrebbe suggerire la valutazione dei fattori responsabili del fallimento terapeutico e la necessità di considerare un cambiamento della ART (BIII). Al basale il test genotipico per la resistenza dovrebbe essere eseguito per tutti i pazienti *naïve* al trattamento (AIIa), oltre che nei casi di fallimento virologico confermato (AIIa). Nella cura di *routine* il monitoraggio terapeutico del farmaco non è raccomandato; tuttavia pazienti selezionati potrebbero beneficiare di questo intervento (BIII). Il personale sanitario e i sistemi sanitari dovrebbero intraprendere strategie per monitorare e migliorare l'ingresso e il mantenimento in cura e l'adesione alla ART e volte a incorporare e ad analizzare gli indicatori della *quality-of-care* (CIII).

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti già trattati

In caso di fallimento virologico confermato è necessario un pronto passaggio a un nuovo regime e l'esame dei potenziali fattori che hanno contribuito al suo verificarsi, onde prevenire la successiva evoluzione della resistenza al farmaco (AIIa). Il nuovo regime dovrebbe essere concepito utilizzando i test di resistenza (passati e presenti), la storia del trattamento e ponderando gli aspetti sulla tollerabilità e sull'adesione (AIIa). I regimi iniziali falliti dovrebbero essere sostituiti con regimi che comprendono un minimo di 2 e idealmente 3 farmaci pienamente attivi (AIIa). La gestione della *multidrug resistance* è complessa ed esperti dovrebbero essere interpellati (BIII). In pazienti con soppressione virologica, la sostituzione di un singolo agente per tossicità, prevenzione delle attese reazioni avverse o interazioni tra farmaci, generalmente è sicura ed efficace (AIIa). L'intensificazione o il cambiamento della terapia non si è dimostrata utile nel migliorare le risposte subottimali della conta delle cellule CD4⁺ in caso di soppressione virologica durevole e pertanto non sono raccomandate (AIIa). Dovrebbe essere evitata l'interruzione del trattamento (fuori dai *trial* clinici) perché ciò

comporta un aumento del rischio di morte, di AIDS, e di seria morbidità non-AIDS-associata con infezione non trattata da HIV (AIIa). Quando sono disponibili altre opzioni di trattamento, la monoterapia con PI/r non è raccomandata perché si associa a un aumentato rischio di fallimento virologico (AIIa).

Aree emergenti: la profilassi pre-esposizione

Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida nel 2010, anche il campo della prevenzione della trasmissione è drammaticamente cambiato. In aggiunta ai metodi cruciali che comprendono i cambiamenti comportamentali, l'uso del preservativo, la circoncisione del maschio e l'accessibilità a metodi di iniezione sicuri, le strategie basate sui farmaci antiretrovirali hanno preso piede grazie ai risultati di importanti *trial* clinici. La ART permette di prevenire la trasmissione da madre a figlio e ha un ruolo nella profilassi post-esposizione. Recentemente la ART, impiegata come profilassi orale pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis; PrEP), ha mostrato di essere efficace in 3 ampi *trial* nei quali sono stati impiegati tenofovir/emtricitabina o tenofovir in uomini gay o bisessuali e donne transgender (Grant et al., NEJM 2010;363:2587-99), in coppie eterosessuali HIV-sierodiscordanti (Baeten et al., N Engl J Med. 2012; 367:399-410; vedi SIF Farmaci in evidenza n. 107, 1 settembre 2012) e uomini e donne eterosessuali (Thigpen et al., NEJM 2012; 367: 423-34; vedi SIF Farmaci in evidenza n. 107, 1 settembre 2012). Un *trial* sulla PrEP in donne ad alto rischio (Van Damme et al., N Engl J Med. 2012; 367: 411-22; vedi SIF Farmaci in evidenza n. 107, 1 settembre 2012) e uno con un gruppo di somministrazione giornaliera di tenofovir (Microbicide Trials Network. The VOICE study. <http://mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003/background>) non hanno però dimostrato benefici. Il grado di efficacia della PrEP in questi *trial* è risultato positivamente correlato alla adesione al trattamento, in particolare quando misurato come livello dei farmaci. La variabilità farmacocinetica e farmacodinamica e la presenza di infiammazione vaginale o rettale potrebbero influenzare gli *outcome*.

Le evidenze dai *trial* clinici, osservazionali di coorte e dagli studi sulla patogenesi sono tutte a favore dei benefici esercitati da una ART precoce. I potenti e tollerabili regimi di trattamento rendono possibile il raggiungimento di una durevole soppressione virale in molti pazienti nel corso dell'infezione da HIV. Gli studi clinici e i dati ecologici rivelano il ruolo del trattamento nella prevenzione delle nuove infezioni da HIV.

La prevenzione e il trattamento dell'infezione da HIV sono *cost-effective*. Le realtà economiche attuali esigono pertanto che provvedimenti coraggiosi siano compiuti al fine di garantire che la ART e la qualità delle cure mediche siano accessibili a livello globale a tutte le persone con infezione da HIV, che gli avanzamenti nella prevenzione diventino largamente disponibile e che la loro efficacia sia provata.

Parole chiave: Revisione della letteratura; terapia antiretrovirale nell'adulto, linee guida.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di collaborare e di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche. La IAS-USA ha ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche a supporto di iniziative di *Continuing Medical Education* e da *Health Resources and Services Administration*.

Bibliografia: Thompson et al. Antiretroviral treatment of HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2012;308:387-402.

Aumento del rischio a breve termine di tromboembolismo o morte dopo interruzione del trattamento anticoagulante con warfarin in pazienti con fibrillazione atriale

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La terapia anticoagulante con warfarin nel lungo termine riduce sensibilmente il rischio di complicanze tromboemboliche nel paziente affetto da fibrillazione atriale (FA). Tuttavia, capita frequentemente che il soggetto interrompa la terapia per mancanza di *compliance* o perché necessita un intervento chirurgico o ancora per conversione dell'aritmia a ritmo sinusale. Il

rischio di sviluppare eventi tromboembolici dopo sospensione di una terapia con warfarin risulta poco conosciuto.

Nel presente studio retrospettivo è stata indagata la possibile correlazione tra interruzione della terapia con warfarin e comparsa di episodi tromboembolici in pazienti ospedalizzati per la prima volta per episodio di FA.

Il Registro Nazionale dei Pazienti Danesi contiene i dati amministrativi di tutte le ospedalizzazioni avvenute in Danimarca sin dal 1978. Ogni ricovero viene registrato ed archiviato con una diagnosi primaria od eventualmente secondaria utilizzando la classificazione internazionale delle malattie ICD8 per le diagnosi fino al 1994 e ICD10 per gli anni successivi. Dal registro sono stati individuati tutti i soggetti ricoverati per la prima volta per FA o flutter atriale nel periodo di tempo compreso tra il 1 gennaio 1997 e 31 dicembre 2008. Sono stati inclusi nell'analisi tutti i soggetti viventi al momento della dimissione dall'ospedale di età >30 anni. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con FA valvolare aventi precedente diagnosi di difetto valvolare aortico o mitralico oppure sottoposti a chirurgia valvolare aortica o mitralica. Sono stati inoltre esclusi pazienti con precedente diagnosi di cancro o malattia epatica cronica. Il periodo di follow-up veniva considerato a partire dal settimo giorno dopo la dimissione. I pazienti che hanno presentato eventi dell'outcome dello studio in questi sette giorni sono stati esclusi dallo studio così come coloro che assumevano anticoagulanti diversi da warfarin. Attraverso un cross-legame tra il Registro Nazionale dei Pazienti Danesi ed il Registro danese di Statistica dei prodotti medicinali sono stati identificati i pazienti ricoverati per FA e successivamente trattati con warfarin. Il trattamento con warfarin è stato stimato in base alle richieste di prescrizione del farmaco che consentivano di valutare il dosaggio utilizzato ed il numero di somministrazioni giornaliere. L'interruzione del trattamento è stata calcolata nel momento in cui il warfarin non è stato più prescritto. Il rischio tromboembolico di tutti i pazienti è stato calcolato utilizzando il punteggio CHADS2 ed inoltre è stata tenuta in considerazione la possibile presenza di comorbidità precedenti la FA: scompenso cardiaco congestizio, malattia cardiovascolare, stroke, ipertensione, diabete, patologia renale, precedenti episodi di sanguinamento. Ulteriori terapie farmacologiche prescritte da almeno 6 mesi prima del ricovero per FA fino a 7 giorni dopo la dimissione sono state considerate terapie concomitanti (β -bloccanti, calcio antagonisti, digossina, aspirina, inibitori del sistema renina-angiotensina, statine, antiaritmici di classe 1C, diuretici, amiodarone). L'endpoint primario combinato era rappresentato dalla ospedalizzazione per tromboembolismo o morte per tutte le cause. Per episodio tromboembolico si intendeva la comparsa di un evento cerebrale ischemico (stroke ischemico, attacco ischemico transitorio, stroke non specificato), embolia polmonare, embolia sistemica arteriosa. Al fine dell'analisi, solamente il primo episodio tromboembolico è stato considerato. Su un totale di 149151 pazienti ricoverati per FA, sono risultati eleggibili ai fini dello studio 102591 pazienti (69%). La durata media del follow-up è stata di 3,5 anni (DS \pm 3). In totale, 48989 pazienti (48%) hanno presentato una prescrizione terapeutica con warfarin, con una mediana di 6 giorni dopo la dimissione. L'età media dei pazienti che ricevevano il trattamento era di 71 anni e questi pazienti presentavano un'alta prevalenza di fattori di rischio per tromboembolismo con un punteggio medio di CHADS2 compreso tra $1,41 \pm 1,2$. La durata mediana del trattamento con warfarin fino alla prima interruzione è stata di 202 giorni (25°-75° percentile, 89-577 giorni). Il tasso combinato di incidenza di morte o episodio tromboembolico durante il trattamento è stato di 6,9 eventi per 100 pazienti l'anno [95% IC 6,7-7]. Su un totale di 48989 pazienti trattati con warfarin, 35396 (72%) hanno interrotto almeno una volta il trattamento. La sospensione del trattamento è avvenuta con minore frequenza tra i pazienti anziani. Il punteggio CHADS2 è risultato più basso nel gruppo che ha sospeso il trattamento anticoagulante rispetto a quello che lo ha continuato (1,34 vs. 1,56; $p=0.001$). Durante l'intero periodo di osservazione si sono presentati 16738 episodi tromboembolici o decessi; di questi, 8255 (49%) si sono verificati durante l'interruzione del trattamento. Il tasso di incidenza totale durante la sospensione del trattamento è stato di 14,2 (95% IC: 13,9-14,6) eventi per 100 pazienti/anno. Si è verificato un raggruppamento di eventi nel periodo iniziale dell'interruzione del trattamento, con 2717 eventi durante i primi 90 giorni corrispondenti ad un tasso di incidenza di 31,6 (95% IC: 30,4-32,8) eventi per 100 pazienti/anno. In una analisi multivariata che ha paragonato il tasso di eventi nei primi tre intervalli di 90 giorni rispetto al quarto intervallo (giorni 271-360), l'incremento relativo del

rischio IRR era 2,5 (95% IC: 2,3–2,8) per l'endpoint combinato di morte o tromboembolismo nei primi 90 giorni di interruzione. Il paragone del tasso di eventi comparsi durante il trattamento e l'interruzione ha prodotto un HR di 2,9 (95% IC: 2,8–3) dopo l'interruzione di trattamento. Alcuni pazienti hanno avuto diversi periodi di interruzione, per questo motivo è stato calcolato il rischio individuale solo della prima interruzione che ha mostrato un valore di IRR di 2,6 (95% IC: 2,3–3), che concordava con il risultato principale.

Alla luce dei risultati ottenuti, questo studio dimostra l'esistenza di un significativo aumento del rischio di eventi tromboembolici o di morte per qualsiasi causa in seguito ad interruzione del trattamento con warfarin, in una coorte di pazienti con diagnosi di FA. In particolare il tasso d'incidenza di tromboembolismo o morte risulta maggiore nei primi 90 giorni dopo la sospensione per poi tornare nella norma nei successivi 180 giorni.

Lo studio presenta alcuni limiti: essendo uno studio basato su registri risulta difficile risalire alla reale causa dell'interruzione del trattamento nei singoli pazienti, per esempio alcuni pazienti potrebbero aver sospeso il trattamento per la comparsa di gravi sanguinamenti che avrebbero poi causato il loro decesso, inoltre i due gruppi di pazienti presentavano significative differenze di comorbidità per rischio di *stroke* le quali avrebbero potuto alterare i risultati. È probabile che la reale posologia di warfarin utilizzata dai pazienti nello studio sia in realtà differente da quella stimata. Risultava inoltre impossibile calcolare l'esatta data di interruzione del farmaco, per questo motivo alcuni eventi tromboembolici potrebbero essersi verificati prima della sospensione del trattamento con warfarin o esserne addirittura stati la causa. Ancora, lo studio è stato realizzato sulla base di registri amministrativi che non includevano dati clinici del paziente che avrebbero potuto rappresentare dei fattori di rischio cardiovascolare come: BMI, fumo, trigliceridi, colesterolo, valore di INR, frazione ventricolare residua, ecc. Infine, solo i pazienti con FA ospedalizzati venivano inclusi nello studio escludendo tutti gli altri pazienti con FA, tuttavia da questo punto di vista i dati provenienti dal Copenhagen City Heart Study hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti affetti da FA è sottoposta ad osservazione in ospedale, permettendo quindi l'applicabilità dei risultati all'intera popolazione affetta da FA.

Parole chiave: warfarin, tromboembolismo, fibrillazione atriale.

Riferimento bibliografico:

Jakob Raunsø et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 1886–1892

Ciprofloxacina per 7 giorni vs 14 giorni in donne con pielonefrite acuta: uno studio randomizzato, in aperto e in doppio cieco, controllato con placebo, di non inferiorità

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

L'antibiotico-resistenza degli Enterobacteriaceae, i responsabili più comuni delle infezioni del tratto urinario, è aumentata in tutto il mondo e uno strumento importante per risolvere questo problema è la riduzione del consumo di antibiotici, accorciando ad esempio la durata del trattamento. La pielonefrite acuta è un'infezione comune e potenzialmente grave interessante le donne di tutte le età, ma pochi studi controllati sono stati condotti per valutare la durata ottimale del trattamento antibiotico di questa infezione. Dopo 2 settimane di terapia con trimetoprim-sulfametossazolo o con un fluorochinolone si ottengono elevati tassi di guarigione clinica e batteriologica; 14 giorni di trattamento antibiotico sono quindi ritenuti appropriati.

Nel presente trial donne adulte con una pielonefrite acuta acquisita in comunità sono state trattate con ciprofloxacina per 7 o 14 giorni, con l'obiettivo primario di confrontare l'efficacia clinica e batteriologica a breve termine e la sicurezza dei due regimi.

Sono stati considerati obiettivi secondari l'efficacia cumulativa a lungo termine e le conseguenze del mancato trattamento delle pazienti con batteriuria asintomatica al *follow-up* a breve termine eseguito dopo la fine del trattamento.

Lo studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità con gruppi paralleli è stato eseguito in 21 centri per malattie infettive in Svezia. Sono state reclutate donne di età ≥ 18 anni con una presunta diagnosi di pielonefrite acuta acquisita in comunità. Erano eleggibili pazienti con febbre $\geq 38^\circ\text{C}$ e con almeno un sintomo o segno riguardante il tratto urinario come dolore al fianco, disuria, pollachiuria o urgenza minzionale. L'infezione era classificata come sporadica (un precedente episodio di infezione urinaria durante gli ultimi 6 mesi o non più di due episodi nel corso degli ultimi 12 mesi) o come ricorrente; quest'ultima era anche classificata come non complicata o complicata (diabete mellito o anomalie strutturali o funzionali del tratto urinario predisponenti le infezioni). Le pazienti erano inizialmente ricoverate in ospedale o gestite in regime ambulatoriale a discrezione del medico curante. Erano criteri di esclusione: gravidanza o allattamento, inadeguata contraccezione per le donne in età fertile, ipersensibilità nota ai fluorochinoloni, trattamento antibiotico sistemico nelle 72 ore precedenti, presenza di catetere urinario permanente o intermittente, creatinina stimata $< 0,5$ ml/s, malattie convulsive, terapia concomitante con antiacidi, sucralfato, zinco o teofillina, o precedente inclusione in questo studio.

Le pazienti sono state assegnate al trattamento antibiotico orale secondo un rapporto 1:1 con identici dosaggi giornalieri. La prima settimana di trattamento è stata in aperto e tutte le pazienti hanno assunto ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno. La seconda settimana è stata in doppio cieco controllato con placebo e il trattamento è stato ciprofloxacina 500 mg o placebo due volte al giorno secondo il codice di randomizzazione.

Per ogni paziente, dopo la randomizzazione ma prima dell'inizio del trattamento antibiotico, sono stati raccolti un campione di urina per l'esame colturale e chimico fisico (per esaminare la presenza di nitriti e granulociti come indicatori di piuria) e un campione di sangue per l'esame colturale e la valutazione della proteina C reattiva (PCR) e la creatinina; le donne in età fertile sono state sottoposte ad un test di gravidanza. Il follow-up a breve termine è stato previsto a 10-14 giorni dopo la fine del trattamento con ciprofloxacina: sono stati quindi usati i dati dei giorni 17-21 o 24-28 in base alla durata del trattamento di 7 o 14 giorni rispettivamente. L'*outcome* a lungo termine è stato valutato con una visita di follow-up nei giorni 42-63. Ad ogni visita sono state eseguite valutazioni cliniche con particolare attenzione ai sintomi del tratto genito-urinario, ripetute urinocolture ed eseguiti esami ematici per la valutazione della PCR e della creatinina. Poiché le pazienti erano state randomizzate prima di una definitiva diagnosi di pielonefrite acuta, una volta stabilita o smentita la diagnosi, sono state escluse dallo studio le donne senza diagnosi di pielonefrite acuta, senza un'urinocoltura pre-trattamento, senza una batteriuria significativa, con sviluppo di più di due specie batteriche all'esame colturale (interpretato come contaminazione) o con isolamento di batteri resistenti o poco sensibili alla ciprofloxacina. La guarigione clinica è stata definita come la completa risoluzione dei sintomi durante il trattamento con nessuna recidiva di segni o sintomi di infezione del tratto urinario durante il follow-up. L'interruzione del trattamento a causa del peggioramento o della persistenza dei sintomi o del verificarsi di eventi avversi è stata definita come fallimento clinico. La guarigione batteriologica è stata definita come l'eradicazione del ceppo infettante senza recidiva di batteriuria ($< 10^3$ cfu/ml) durante il *follow-up*. La recidiva batteriologica ($\geq 10^3$ cfu/ml) senza sintomi del tratto urinario al *follow-up* a breve termine è stata definita una batteriuria asintomatica e non è stata trattata. I risultati sono stati presentati come efficacia a breve termine (10-14 giorni dopo il trattamento con farmaco attivo) e come efficacia cumulativa (*follow-up* a lungo termine nei giorni 42-63). Gli eventi avversi sono stati segnalati spontaneamente dalle pazienti e classificati in base alla gravità (lieve, moderata o grave) e alla relazione col farmaco in studio (probabile, possibile o improbabile).

Per lo studio sono state arruolate 248 pazienti con una diagnosi presunta di pielonefrite acuta e randomizzate a ciprofloxacina per 1 settimana ($n=126$) o 2 settimane ($n=122$) dal 1 febbraio 2006 al 31 dicembre 2008. Sessantanove pazienti randomizzate (28%) sono state escluse dallo studio perché: a) la diagnosi iniziale di pielonefrite acuta non è stata confermata ($n=17$), b) perché l'urinocoltura pre-trattamento mancava o ha mostrato una batteriuria non significativa; c) ha evidenziato la crescita di più di due specie batteriche ($n=25$), d) perché i batteri isolati hanno mostrato resistenza o ridotta suscettibilità alla ciprofloxacina ($n=20$), e)

perché nei primi giorni di trattamento sono stati assunti anche altri antibiotici (n=7). Ventitre (13%) delle 179 pazienti rimanenti sono state escluse dalla valutazione dell'efficacia perché prive dei criteri richiesti per l'analisi. Nelle 248 pazienti randomizzate sono stati isolati 192 ceppi di E. coli nelle urine iniziali e 15 (8%) hanno mostrato ridotta sensibilità o resistenza a ciprofloxacina. Campioni di sangue per l'emocoltura sono stati ottenuti da 155 pazienti, di cui 42 (27%) hanno mostrato colture positive per E. coli. Le pazienti con emocolture positive erano più anziane di quelle con emocolture negative (età media 58 anni vs 35 anni; $p=0,0002$).

Entrambi i regimi di trattamento hanno determinato alti tassi di guarigione clinica al *follow-up* a breve termine (97% (n=71) ciprofloxacina 7 giorni vs 96% (n=80) ciprofloxacina 14 giorni; $p=0,004$). Due pazienti del gruppo 7 giorni hanno interrotto il trattamento, rispettivamente per fallimento terapeutico (sintomi persistenti al giorno 3, n=1) e mialgia (n=1). Una paziente del gruppo 14 giorni ha interrotto il trattamento il giorno 9 a causa di un esantema con prurito e due pazienti hanno avuto un episodio ricorrente di cistite acuta dopo la fine del trattamento. L'efficacia a breve termine di un trattamento con ciprofloxacina per 7 giorni non è quindi stata inferiore a quella di un trattamento di 14 giorni.

Durante il follow-up a lungo termine, tre pazienti del gruppo 7 giorni hanno avuto un episodio di cistite acuta, mentre una paziente del gruppo 14 giorni ha avuto un altro episodio di pielonefrite acuta e due pazienti, una delle quali affetta da diabete mellito, ha avuto un episodio di cistite acuta. Pertanto nei due gruppi i tassi di guarigione cumulativa sono stati altrettanto elevati (93%; $p=0.015$), sostenendo così ulteriormente i risultati ottenuti al *follow-up* a breve termine: il trattamento con ciprofloxacina per 7 giorni non è inferiore al trattamento di 14 giorni. Non si sono registrate differenze fra i tassi di guarigione tra le pazienti con o senza emocolture positive (40 [95%] di 42 vs 110 [97%] di 113, $p=0,412$), o in pazienti con emocolture positive trattate per 7 o 14 giorni (15 [94%] di 16 vs 25 [96%], del 26, $p=0,623$). Quattro pazienti del gruppo 7 giorni e quattro pazienti del gruppo 14 giorni hanno avuto batteriuria asintomatica al follow-up a breve termine, ma non sono state trattate. Entrambi i regimi di trattamento sono stati ben tollerati: due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di mialgia (giorno 2, ciprofloxacina per 7 giorni) ed esantema con prurito (giorno 9, ciprofloxacina per 14 giorni), rispettivamente.

I risultati riportati mostrano come 7 giorni di ciprofloxacina non sono inferiori a 14 giorni di trattamento. I tassi di guarigione clinica e batteriologica sono stati elevati per entrambi i regimi al *followup* sia a breve che a lungo termine. Il trattamento breve si è mostrato sicuro ed altamente efficace anche nel caso di pazienti con febbre alta e un'intensa risposta infiammatoria (valutata con la PCR) o con emocolture positive.

In conclusione donne con pielonefrite acuta acquisita in comunità possono essere trattate con successo e in modo sicuro con ciprofloxacina per 7 giorni, anche nel caso di pazienti più anziane e con un'infezione più severa. Alla luce di ciò e del continuo aumento delle resistenze batteriche, dovrebbe quindi essere preferito un ciclo antibiotico breve.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, riprendendo le conclusioni sopra riportate, ne ribadisce l'importanza per la pratica clinica, sottolineando l'ampliamento, da parte degli autori, del regime terapeutico con ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per 7 giorni anche nel caso di donne più anziane (età mediana 46 anni) e con malattia più severa (temperatura corporea media 39,2°C; emocolture positive nel 22% dei casi; 14 donne con pielonefrite complicata) e ribadendo l'importanza di studi di non inferiorità come questo per i programmi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici atti a ridurre le antibiotico-resistenze.

Parole chiave: ciprofloxacina, pielonefrite acuta acquisita in comunità, donne, RCT

Referenze bibliografiche

Sandberg T et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomized, open label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2012; 380:484-90

Lindsay E Nicolle. Minimum antimicrobial treatment for acute pyelonephritis. *The Lancet* 2012; 380:452-53.

Studio su Levemir una volta al giorno (SOLVE: Study of Once Daily Levemir): approfondimenti sui tempi di inizio della terapia insulinica in diabetici di tipo 2 in scarso controllo nella pratica clinica

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

L'inizio della terapia insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2 mellito (T2DM) avviene solitamente con notevole ritardo, nonostante le raccomandazioni delle linee guida che suggeriscono di introdurre più precocemente l'insulina e di continuare a perseguire come *target* terapeutico valori di HbA1c <7,0% nella maggior parte dei pazienti.

Dati pubblicati mostrano che il controllo glicemico è peggiore al momento dell'intensificazione della terapia con antidiabetici orali (OAD) rispetto all'inizio del trattamento e che la soglia per l'introduzione della terapia insulinica è ancora troppo alta (con valori di HbA1c del 9-10%).

L'obiettivo di questo studio è quello di determinare i tempi di inizio della terapia insulinica nella pratica clinica, soprattutto in relazione al controllo glicemico e l'uso di farmaci antidiabetici orali nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.

Lo studio SOLVE è uno studio osservazionale di 24 settimane sull'avvio di una terapia con insulina detemir, una volta al giorno, nei pazienti con T2DM in trattamento con dieta, esercizio fisico e uno o più OAD, ma non a *target* terapeutico.

Lo studio è stato condotto in 10 Paesi (Canada, Cina, Germania, Israele, Italia, Polonia, Portogallo, Spagna, Turchia e Regno Unito). I pazienti sono stati arruolati nello studio a discrezione del ricercatore in seguito alla decisione terapeutica di avviare la terapia con insulina detemir. I medici sono stati invitati a reclutare nello studio pazienti consecutivi per limitare *bias*, per un massimo di 20 pazienti ciascuno.

Ci sono state alcune variazioni tra i diversi Paesi per quanto riguarda i criteri di eleggibilità del paziente. In Canada, Germania, Polonia e Portogallo, l'insulina detemir è stata aggiunta al trattamento OAD in corso dalla data di inizio dello studio in poi; nel Regno Unito potevano essere inclusi i pazienti che avevano soddisfatto i criteri di ammissibilità fino a 3 mesi prima della data di inizio dello studio; in Cina, Turchia e Italia i pazienti potevano già avere avviato la terapia con insulina detemir. In Cina, inoltre, i pazienti potevano aver ricevuto boli addizionali di insulina e in Turchia erano ammissibili anche pazienti che iniziavano trattamento con insulina glargine; in Spagna, erano ammissibili pazienti che nel mese precedente avevano iniziato qualsiasi trattamento insulinico basale [tra cui insulina detemir, Insulatard, Humulin (NPH), Humalog NPL (insulina NPL) o insulina glargine].

In tutti i Paesi, arruolando pazienti con insulina al basale, i dati del periodo pre-insulina sono stati ottenuti in modo retrospettivo.

I criteri di esclusione sono stati: pazienti di sesso femminile in stato di gravidanza, o con l'intenzione di iniziare una gravidanza nell'arco di 6 mesi, o che non adottavano adeguati metodi contraccettivi; pazienti in corso di allattamento; età ≤18 anni in 4 Paesi, mentre nei restanti 6 Paesi l'età di esclusione era ≤6 anni. I pazienti potevano abbandonare lo studio se il regime di somministrazione dell'insulina detemir si discostava dalla monosomministrazione giornaliera. Una gravidanza, o l'intenzione di una gravidanza, sono stati considerati criteri per il ritiro dallo studio e, in queste situazioni, la decisione di sospendere o meno la terapia insulinica era lasciata alla discrezione del medico. La presenza di complicanze micro - e macrovascolari è stata registrata dallo sperimentatore. La malattia macrovascolare è stata definita da anamnesi positiva per angina pectoris, infarto del miocardio, malattia vascolare periferica, angioplastica, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio e bypass coronarico; la microvascolare è stata definita da un'anamnesi positiva per neuropatia, retinopatia o nefropatia. I dati sono stati registrati prima dell'inizio insulina (pre-insulina), immediatamente dopo l'inizio della terapia insulinica con insulina detemir (baseline) e dopo 12 e 24 settimane.

Dei 17633 partecipanti arruolati nello studio, 17374 (98,5%) sono stati inclusi nell'analisi statistica. I motivi di esclusione erano relativi al consenso (n= 117), al trattamento (n= 19) o ai dati (n= 123). L'età media della coorte era di 62±12 anni, con una durata media del diabete di 10±7 anni. I pazienti sono stati trattati con uno o più OAD per una durata media di 8±7 anni. Una parte significativa della coorte aveva un'anamnesi di malattia macrovascolare (27%) o microvascolare (33%), al momento dell'inizio della terapia insulinica. La media dell'indice di

massa corporea (BMI) della coorte totale era $29,3 \pm 5,4$ kg/m².

Sono state rilevate differenze demografiche significative tra la coorti dei Paesi partecipanti per quanto riguarda l'età media della prima diagnosi di diabete (che variava da 49 anni a 56); la durata media del diabete prima di iniziare la terapia insulinica (7- 13 anni) e di conseguenza, l'età del paziente al momento dell'inizio della terapia con insulina (56-67 anni). I pazienti provenienti dalla maggior parte dei Paesi partecipanti aveva un BMI medio tra 30 e 31 kg/m², con l'eccezione della Cina ($25,3 \pm 3,3$ kg/m²), del Portogallo ($28,6 \pm 5,0$ kg/m²) e del Canada (BMI $32,5 \pm 6,5$ kg/m²).

La durata della terapia pre-insulina con OAD variava da $11,4 \pm 7,5$ anni (Italia) a $6,3 \pm 5,1$ anni (Cina). In generale, la durata della terapia orale era di 1,3 anni più breve rispetto alla durata del diabete. Con l'eccezione di Germania, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto almeno due OAD al momento dell'inizio dell'insulina; i Paesi con la più alta percentuale di pazienti in terapia con più di 2 OAD sono stati il Portogallo (39%), la Turchia (29%) e il Canada (24%).

Gli ipoglicemizzanti orali più comunemente prescritti erano: metformina (81%) e sulfaniluree (59%) o la combinazione di questi due (36%). A seguire, c'erano le glinidi nel totale della coorte, ma il loro uso variava considerevolmente da Paese a Paese (da <10% in Canada, Regno Unito e Polonia a >20% in Italia e Cina). Analogamente, vi erano anche differenze nell'uso dei tiazolidinedioni: utilizzati per il 12% della coorte totale, ma prescritti ad oltre il 20% dei pazienti in Canada, Turchia e Regno Unito. Gli inibitori della DPP-IV sono stati prescritti a quasi il 7% della coorte totale prima dell'inizio della terapia insulinica, ma in alcuni Paesi la proporzione di pazienti trattati con questo farmaco per via orale era molto più alta, per esempio, Germania (18%), Israele (19%) e Portogallo (47%).

Al momento dell'inizio della terapia insulinica i valori medi di HbA1c dei partecipanti era $8,9 \pm 1,6\%$, con una quota significativa con valori di HbA1c > 9,0% (41% dei pazienti) e > 10,0% (22% dei pazienti). Il 7% dei partecipanti che iniziava la terapia insulinica aveva valori di HbA1c < 7,0%. L' HbA1c media pre-insulina era più alta nel Regno Unito ($9,8 \pm 1,8\%$) e più bassa in Cina ($8,3 \pm 1,7\%$). La percentuale di pazienti con HbA1c ≥ 9,0% variava dal 64% (Regno Unito e Turchia) al 23% (Polonia). Il valore medio della glicemia a digiuno (FPG) della coorte totale era $10,3 \pm 3,1$ mmol/l, con differenze sostanziali tra i diversi Paesi, che variavano da $12,9 \pm 4,2$ mmol/l in Turchia a $8,9 \pm 2,0$ mmol/l in Polonia.

Il dosaggio medio iniziale di insulina detemir è stato $0,16 \pm 0,09$ U/kg ($12,6 \pm 6,3$ U) nella coorte totale. Anche in questo caso, ci sono state differenze clinicamente significative nella dose iniziale da Paese a Paese con un *range* che andava da 0,12 U/kg (Regno Unito e Canada) a 0,21 U/kg (Spagna e Turchia). In accordo con il protocollo dello studio, l'insulina è stata prescritta una volta al giorno: nella maggior parte dei pazienti al momento di coricarsi (73%), mentre in una percentuale minore prima di colazione o prima cena, rispettivamente, nel 15 e 12%. Prima di iniziare l'insulina, il 59,7% della coorte totale ha ricevuto metformina sola, sulfonilurea sola o la combinazione di questi due agenti orali. Al momento dell'avvio della terapia insulinica, non sono state apportate modifiche ai regimi esistenti di OAD nel 81% dei pazienti in terapia con la sola metformina, nel 65% di coloro che assumevano sulfonilurea e nel 71% dei pazienti trattati con la combinazione di metformina e sulfonilurea. La percentuale di partecipanti che assumeva glinidi è aumentata del 15%, mentre per i pazienti in terapia con metformina, sulfoniluree, tiazolidinedioni e inibitori della DPP-IV è diminuita rispettivamente di 3, 19, 31 e 28%. La percentuale di partecipanti in terapia con 2 o più di 2 OAD è diminuita dal 54 a 50% e dal 16 al 10%, rispettivamente.

Questi dati suggeriscono che l'intensificazione del trattamento del diabete tipo 2 è ritardata nel tempo e l'intensificazione della sola terapia orale porta un beneficio incrementale modesto quando questi agenti sono usati come farmaci in seconda e terza linea. L'avvio precoce della terapia insulinica è correlata ad un migliore controllo glicemico, migliore qualità e aspettativa di vita rispetto all'intensificazione del trattamento con OAD. Lo studio SOLVE ha diverse importanti limitazioni: in primo luogo, con l'arruolamento dei pazienti nello studio a discrezione del ricercatore, vi è il rischio che i partecipanti non siano rappresentativi della popolazione di interesse; o quantomeno la partecipazione allo studio potrebbe aver influenzato i medici per avviare l'insulina prima di quanto avrebbero potuto fare altrimenti. Questo *bias* di selezione è difficile da evitare negli studi osservazionali, ma la richiesta dell'iscrizione nello studio di pazienti consecutivi, il requisito che la decisione clinica di avviare l'insulina fosse effettuata prima dell'inclusione del paziente, la limitazione del numero massimo di arruolati da un unico centro e la dimensione relativa dello studio possono ragionevolmente aver minimizzato gli

effetti di questa distorsione. In secondo luogo, poiché le misurazioni sono state elaborate direttamente dai centri di trattamento come parte della routine clinica e non da un laboratorio centrale, ci possono essere differenze tra le misurazioni basate sulla scelta della metodica. Anche in questo caso, tuttavia, la dimensione e la distribuzione geografica dello studio potrebbero compensare queste differenze. Infine, poiché in questo studio l'arruolamento è limitato a pazienti che iniziano insulina basale, i risultati ottenuti non possono essere generalizzabili ai pazienti che iniziano il trattamento con GLP-1 o con regimi insulinici più intensi che comprendono anche l'insulina prandiale (ad esempio le premiscelate e i regimi basal-bolus). Nonostante queste riserve, le grandi dimensioni di questo studio, l'aderenza alla normale pratica clinica e il disegno multicentrico multinazionale sono importanti punti di forza. Aumentare la consapevolezza del ritardo nell'intensificazione del trattamento dovrebbe fornire l'impulso necessario a riformulare i protocolli di trattamento per includere gruppi più grandi di pazienti che possono trarre beneficio da un più stretto controllo glicemico. Vi è inoltre la necessità di sviluppare criteri e obiettivi per un trattamento individualizzato e di valutare il successo del trattamento in base a questi criteri.

I risultati di questo studio testimoniano come, nonostante i ben documentati vantaggi di un buon controllo glicemico e la disponibilità di linee guida terapeutiche che incoraggiano l'uso precoce dell'insulina, nella pratica clinica vi è ancora una notevole latenza di utilizzo della terapia insulinica.

Conflitto di interesse: i ricercatori hanno ricevuto sovvenzioni da Novo Nordisk e da altre aziende farmaceutiche

Parole chiave: diabete mellito tipo 2, insulina detemir, ipoglicemizzanti orali.

Riferimento bibliografico

Khunti K et al, Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14: 654–661, 2012.

Beneficio cardiovascolare e rischio di diabete delle statine nella prevenzione primaria: un'analisi dello studio JUPITER (N Engl J Med 2008; 359: 2195–207)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La terapia con statine è efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari, ma i risultati di *trial* clinici e metanalisi suggeriscono che l'uso di questi farmaci può essere associato ad un aumento del rischio di diabete di nuova insorgenza. In particolare, i risultati degli studi dimostrano che tutte le molecole sono associate ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2 e che il rischio è dose-dipendente. Alla luce di queste evidenze, il rapporto beneficio-rischio delle statine nella prevenzione cardiovascolare primaria risulta controverso.

Questa analisi post-hoc dello studio JUPITER, ha valutato il rapporto benefici vascolari-rischio di diabete del trattamento con statine.

Nello studio JUPITER, uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, un totale di 17802 soggetti apparentemente sani con valori di LDL <130 mg/dL e proteina C reattiva ≥ 2 mg/L, sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina 20 mg/die o placebo con un *follow up* fino a 5 anni per l'*endpoint* primario (infarto miocardico, ictus, ricovero ospedaliero per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa o morte cardiovascolare) e per l'*endpoint* secondario (tromboembolismo venoso, mortalità per tutte le cause e diabete incidente segnalato dal medico). I pazienti con storia pregressa di diabete sono stati esclusi dallo studio, tuttavia in molti soggetti arruolati è stata riscontrata la presenza di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di diabete. I dati dello studio JUPITER sono stati, pertanto, riesaminati stratificando i partecipanti in base alla assenza o alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio

per lo sviluppo di diabete: sindrome metabolica, alterata glicemia a digiuno, indice di massa corporea $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o emoglobina glicata (HbA1c) $>6\%$.

Nell'analisi statistica è stato utilizzato il modello di regressione di Cox per stimare il rischio di nuovi eventi cardiovascolari o di mortalità e per valutare l'incidenza di nuovi casi di diabete nei soggetti trattati con statine rispetto al placebo. Inoltre, è stata condotta un'analisi nella quale è stato considerato per ciascun partecipante solo il primo evento cardiovascolare manifestato durante lo studio, piuttosto che il totale degli eventi.

Su un totale di 17802 soggetti arruolati nello studio JUPITER, 121 (1%) sono stati esclusi per mancanza di dati sui fattori di rischio per diabete e 78 (<1%) per aver manifestato al momento della randomizzazione valori di glicemia a digiuno $\geq 6,99 \text{ mmol/L}$ o diabete clinico. I rimanenti 17603 partecipanti (99%) sono stati inclusi nell'analisi. In generale, si sono manifestati più casi di diabete di nuova insorgenza nel gruppo in trattamento con rosuvastatina (270 casi vs 216 nel gruppo placebo; HR 1,25; 1,05-1,49; $p=0,01$). Il tempo medio dalla randomizzazione alla diagnosi di diabete è risultato di 84,3 [SD 47,8] settimane nel gruppo statine e di 89,7 [50,4] settimane nel gruppo placebo, un'accelerazione di 5,4 settimane nei trattati con statine. I soggetti con almeno uno dei principali fattori di rischio per diabete ($n=11508$) hanno presentato un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto a quelli che non ne avevano ($n=6095$). Nei soggetti con uno o più fattori di rischio, l'uso delle statine è stato associato a una riduzione del 39% dell'*endpoint* primario (HR 0,61; intervallo di confidenza al 95% [IC] 0,47-0,79; $p=0,0001$), a una riduzione del 36% del tromboembolismo venoso (HR 0,64; 0,39-1,06; $p=0,08$), a una riduzione del 17% del tasso di mortalità totale (HR 0,83; 0,64-1,07; $p=0,15$) e ad un aumento del 28% del diabete (HR 1,28; 1,07-1,54; $p=0,01$). In termini assoluti, per i soggetti con fattori di rischio di diabete, sono stati evitati 134 eventi vascolari o decessi per ognuno dei 54 nuovi casi di diabete diagnosticati. Nell'analisi limitata solo al primo evento vascolare, 93 eventi cardiovascolari maggiori o decessi sono stati evitati nei partecipanti con uno o più fattori di rischio per diabete.

Per i partecipanti senza alcun fattore di rischio maggiore per diabete, l'uso di statine è stato associato a una riduzione del 52% dell'*endpoint* primario (HR 0,48; 0,33-0,68; $p=0,0001$), a una riduzione del 53% della tromboembolia venosa (HR 0,47; 0,21-1,03; $p=0,05$), al 22% in meno della mortalità totale (HR 0,78; 0,59-1,03; $p=0,08$) e a nessun aumento del diabete (HR 0,99; 0,45-2,21, $p=0,99$). Per tali soggetti, in termini assoluti, sono stati evitati 86 eventi vascolari o decessi senza alcun nuovo caso di diabete. Nell'analisi limitata al primo evento, sono stati evitati 65 eventi cardiovascolari maggiori o decessi nei soggetti senza alcun fattore di rischio maggiore per il diabete. Relativamente all'*endpoint* primario, il beneficio cardiovascolare attribuibile alla rosuvastatina è risultato simile in presenza e in assenza di fattori di rischio per diabete. Il rischio di sviluppare diabete associato al farmaco, inoltre, non ha subito variazioni sostanziali all'aumentare nel numero dei fattori di rischio (HR per un solo fattore di rischio 1,2 [0,65-2,1], due fattori di rischio 1,2 [0,82-1,9], tre fattori di rischio 1,4 [1,1-1,9], quattro fattori di rischio 1,4 [1,0-2,0]). Nell'analisi limitata ai 486 partecipanti che hanno sviluppato il diabete durante il *follow-up* (270 in terapia con rosuvastatina vs 216 con placebo), si sono manifestati 18 eventi cardiovascolari relativi all'*endpoint* primario. Di questi, 8 erano associati al trattamento con rosuvastatina (1,10 per 100 anni-persona) e 10 al placebo (1,73 per 100 anni-persona). Pertanto, nei pazienti che hanno sviluppato il diabete durante il *follow-up* il dato relativo alla riduzione del rischio cardiovascolare associato alla terapia con statine (HR 0,63; 0,25-1,60) è risultato coerente con quello del *trial* (HR 0,56; 0,46-0,69).

I risultati dell'analisi post-hoc dello studio JUPITER hanno dimostrato che il lieve rischio di sviluppare diabete in corso di terapia con statine è limitato ai pazienti con alterata glicemia a digiuno, sindrome metabolica, obesità severa o HbA1c $>6\%$. Inoltre, sia in presenza che in assenza di fattori di rischio per diabete, il beneficio assoluto della terapia con statine sugli eventi vascolari è risultato superiore al rischio di sviluppare la patologia diabetica.

Nonostante i numerosi punti di forza dello studio, come la dimensione del campione, il disegno randomizzato ed in cieco, nonché l'approccio altamente conservativo, non mancano limiti come il fatto che tutti i partecipanti avevano elevati valori di proteina C reattiva, un marcatore di rischio indipendente sia per diabete di tipo 2 che per eventi cardiovascolari. Le possibili

implicazioni cliniche di tali evidenze, secondo gli autori, potrebbero riguardare non solo la maggiore consapevolezza dei medici circa l'utilità delle statine, ma anche la possibilità di evitare il monitoraggio glicemico nei pazienti senza fattori di rischio per diabete che intraprendono una terapia con statine.

Parole chiave: rosuvastatina, diabete, studio JUPITER

Conflitto di interesse: Lo studio JUPITER è stato finanziato da Astra-Zeneca. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Ridken PM et al Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380:565-71.

Sintomi depressivi e pensieri suicidari tra gli ex-utilizzatori di finasteride con persistenti effetti collaterali di tipo sessuale

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La finasteride, farmaco inibitore dell'enzima 5- α reduttasi, è comunemente prescritto nel trattamento dell'alopecia androgenetica. Recentemente il suo utilizzo è stato associato con alcune disfunzioni sessuali come calo della libido e disfunzione erettile, che in alcuni casi non scomparivano con l'interruzione del trattamento. Inoltre due recenti studi hanno riportato sintomi depressivi in pazienti trattati con finasteride: il primo studio retrospettivo ha riportato che 19 pazienti su 23 hanno sviluppato depressione da moderata a grave, che si risolveva entro 3 settimane dall'interruzione del trattamento; il secondo studio riguardava 128 pazienti che sviluppavano depressione dopo due mesi di assunzione di finasteride.

Il presente studio si è proposto di analizzare la relazione tra i sintomi depressivi e i pensieri suicidi in ex-utilizzatori di finasteride che hanno riportato effetti collaterali di tipo sessuale nonostante l'interruzione del trattamento da almeno 3 mesi.

I partecipanti allo studio sono stati reclutati da aprile 2010 a dicembre 2011 da uno studio precedente (Irwing et al, J Sex Med 2011; 8: 1747-53) (n=42) e da uno studio endocrinologico in corso (n=19). I soggetti erano rappresentati da ex-utilizzatori di finasteride per alopecia di età <40 anni e che avevano riportato effetti sessuali indesiderati durante il trattamento e persistenti anche dopo almeno 3 mesi di interruzione. Sono stati esclusi i soggetti che presentavano disfunzioni sessuali di base, condizioni mediche croniche, sintomi psichiatrici in corso o passati e utilizzo cronico di farmaci per via sistemica, ad eccezione di brevi trattamenti con antibiotici. Il gruppo di controllo era costituito da soggetti con alopecia che non avevano mai assunto finasteride e senza alcun sintomo psichiatrico. Tale gruppo è stato scelto in quanto vi sono evidenze che l'alopecia possa causare sintomi psicologico-psichiatrici.

Ai soggetti reclutati sono state effettuate delle interviste telefoniche o tramite connessioni Skype nelle quali sono state raccolte informazioni di tipo demografico e sulle abitudini e funzioni sessuali prime dell'inizio del trattamento. Ai soggetti è stato somministrato il questionario Beck Depression Inventory II (BDI-II)* al momento dell'intervista e dopo 10 mesi dall'intervista, per valutare la gravità della depressione. L'outcome primario è stata la valutazione della prevalenza di sintomi depressivi e pensieri suicidari come stabilito dal BDI-II. Gli ex-utilizzatori di finasteride erano più anziani e etnicamente meno omogenei rispetto al gruppo di controllo. Gli ex-utilizzatori di finasteride avevano un'età media di 25,8 anni e la durata media del trattamento è stata di 27 mesi.

Secondo lo score del BDI-II, la maggior parte dei soggetti utilizzatori di finasteride presentavano un certo numero di sintomi depressivi: l' 11% (n=7) presentava sintomi lievi, il 28% (n=17) sintomi moderati e il 36% (n=22) sintomi gravi. Nel gruppo di controllo, il 10% dei soggetti (n=3) ha riportato sintomi lievi mentre non stati segnalati sintomi moderati o gravi. La frequenza dei sintomi depressivi (BDI-II score > 14) è stata significativamente

superiore negli ex-utilizzatori di finasteride (46/61 soggetti, 75%) rispetto ai controlli (3/29 soggetti, 10%) ($p < 0,0001$).

Il 39% dei soggetti trattati con finasteride ($n=24$) ha riportato pensieri suicidari e il 5% ($n=3$) ha scelto la frase del questionario "vorrei uccidermi", mentre solo il 3% ($n=1$) dei controlli ha riportato pensieri suicidari ($p < 0,0001$). La media degli score DBI-II è stata 23,67 ($\pm 12,56$) per gli ex-utilizzatori di finasteride e 5,93 $\pm 4,46$ nel gruppo di controllo ($p < 0,0001$).

L'uso pregresso di finasteride in soggetti che hanno avuto effetti collaterali sessuali è associato ad un aumentato rischio di sintomi depressivi e pensieri suicidari anche dopo 3 mesi dall'interruzione della terapia.

E' noto che disfunzioni sessuali possano portare a depressione, ma è stato anche ipotizzato che la finasteride possa ridurre il livello cerebrale di neurosteroidi potenzialmente correlati all'insorgenza di sintomi depressivi.

E' quindi importante che sia i clinici che gli utilizzatori di finasteride siano attenti agli effetti collaterali della finasteride che si possono manifestare anche a distanza, in particolare in coloro che utilizzano finasteride a scopo cosmetico per contrastare fisiologici eventi correlati all'invecchiamento (alopecia).

Lo studio presenta tuttavia alcuni limiti: i) si basa solo su questionari ed interviste e non sono state effettuate misurazioni di steroidi neuroattivi nel siero e nel liquido cerebrospinale; ii) benchè il DBI-II sia uno strumento di valutazione della depressione non è comunque uno strumento diagnostico e non sostituisce un'eventuale valutazione psichiatrica.

Parole chiave: finasteride, sintomi depressivi, eventi collaterali sessuali

Riferimento bibliografico: Irwing SM. et al. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. J Clin Psychiatry (2012) e1-e4

Note:

* Il **Beck Depression Inventory II**: è un questionario self-report per la valutazione dei sintomi e degli atteggiamenti caratteristici della depressione.

È costituito da 21 item relativi a sintomi ed atteggiamenti tipici dei soggetti depressi: 1) tristezza, 2) pessimismo, 3) senso di fallimento, 4) senso di insoddisfazione, 5) senso di colpa, 6) senso di punizione, 7) auto-avversione, 8) auto-accusa, 9) ideazione suicidaria, 10) scoppi di pianto, 11) irritabilità, 12) ritiro sociale, 13) indecisione, 14) cambiamento nell'immagine corporea, 15) difficoltà lavorative, 16) insonnia, 17) affaticabilità, 18) perdita di appetito, 19) perdita di peso, 20) preoccupazioni somatiche, 21) perdita di interesse sessuale. Per ogni item vengono fornite 4 alternative di risposta che corrispondono alla gravità del sintomo (assente = 0, lieve = 1, moderato = 2, grave = 3).

Ictus e sanguinamento nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

La fibrillazione atriale e l'insufficienza renale cronica aumentano il rischio di ictus e tromboembolismo sistemico. Tuttavia, questi rischi, e gli effetti del trattamento antitrombotico, non sono stati valutati in modo adeguato nei pazienti che presentano entrambe le condizioni cliniche.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare il rischio di ictus o tromboembolismo sistemico e di sanguinamento associato ad insufficienza renale cronica in pazienti con fibrillazione atriale e determinare se l'effetto di warfarin e aspirina differisce in pazienti affetti da patologia renale cronica rispetto a quelli non affetti.

In questo studio di coorte realizzato in Danimarca, sono stati correlati dati contenuti in diversi registri nazionali, quali il *Central Population Registry*, dal *National Patient Registry*, dal *Registry of Medicinal Product Statistics*, dal *National Registry on Regular Dialysis and Transplantation* e dal *National Registry of Causes of Death*.

Gli autori hanno identificato tutti i pazienti in dimissione ospedaliera con una diagnosi di fibrillazione atriale non valvolare nel periodo compreso tra 1997 e 2008. La terapia

farmacologica è stata determinata tramite le prescrizioni, e poiché il trattamento poteva essere stato cambiato o intensificato durante o immediatamente dopo l'ospedalizzazione, la valutazione basale ed il periodo di *follow-up*, sono stati considerati a partire dal settimo giorno dopo la dimissione. I pazienti sono stati esclusi in caso di decesso, evento tromboembolico o sanguinamento maggiore nei 7 giorni precedenti la valutazione basale.

I pazienti con insufficienza renale cronica che non richiedevano terapia sostitutiva renale (es. che non avevano insufficienza renale cronica allo stadio terminale), sono stati identificati dal *National Patient Registry*. I pazienti che richiedevano una terapia sostitutiva renale (quelli sottoposti a dialisi di mantenimento o che avevano ricevuto un trapianto renale) sono stati identificati dal *National Registry on Regular Dialysis and Transplantation*. Lo status renale (presenza o assenza di malattia cronica renale) è stato determinato al basale e poteva essere modificato durante il periodo di *follow-up*. Il *follow-up* non è stato interrotto in relazione a cambiamenti della malattia renale: lo stato renale dei pazienti che sono stati classificati inizialmente come non affetti da insufficienza renale cronica, poteva variare ad insufficienza renale cronica non terminale e poteva conseguentemente cambiare in malattia richiedente una terapia sostitutiva renale. Lo stato dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non terminale poteva inizialmente cambiare a patologia che richiedeva una terapia sostitutiva; lo stato dei pazienti con terapia sostitutiva renale iniziale poteva non variare durante il periodo di *follow-up*. I pazienti rimanevano nello studio fino all'insorgenza di un evento o fino al termine del *follow-up*. Tutti i pazienti sono stati quindi analizzati secondo il loro stato renale reale. Per valutare il rischio associato alla gravità dell'insufficienza renale cronica, i pazienti sono stati suddivisi in modo tempo-dipendente, in base alla dose di trattamento dei diuretici dell'ansa, in quanto dosi elevate sono spesso usate nei pazienti con insufficienza renale grave o nella sindrome nefrosica. Gli autori hanno studiato l'influenza della patologia renale di base in pazienti con insufficienza renale non terminale confrontando i seguenti gruppi diagnostici: malattia renale policistica dominante autosomica, glomerulonefrite cronica, nefropatia diabetica, nefropatia tubulointerstiziale cronica, nefropatia ipertensiva e altre cause. Il trattamento farmacologico basale con tutti i farmaci, ad esclusione di warfarin e aspirina, è stato determinato sulla base delle prescrizioni dispensate da 180 giorni prima a 7 giorni dopo la dimissione, ed i pazienti che ricevevano farmaci antiplastrinici come clopidogrel o dipiridamolo e non aspirina, sono stati esclusi dallo studio. I periodi durante i quali ciascun paziente era trattato con warfarin, aspirina o entrambi sono stati determinati durante il *follow-up*. Il rischio previsto di ictus o tromboembolismo sistemico per tutti i pazienti è stato valutato con il punteggio CHA₂DS₂-VASc, che esprime il rischio di ictus tra i pazienti con fibrillazione atriale che non hanno ricevuto terapia anticoagulante con valori che vanno da 0 a 9 e con punteggi più alti che indicano un rischio maggiore. Il rischio previsto di sanguinamento è stato valutato con l'uso del punteggio HAS-BLED che indica il rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale trattati con terapia anticoagulante con valori che vanno da 0 a 9 e con punteggi più alti che indicano un rischio maggiore. Due fattori di rischio solitamente inclusi nel punteggio HAS-BLED non sono stati inclusi in questa analisi: funzione renale anormale e INR instabile. Gli esiti valutati sono stati l'ospedalizzazione o il decesso per ictus o tromboembolismo (embolia artero-periferica, ictus ischemico e attacco ischemico transitorio), sanguinamento (gastrointestinale, intracranico, tratto urinario e emottisi), infarto miocardico e decesso per qualsiasi causa. Un'analisi secondaria sul rischio di ictus o tromboembolismo sistemico ha escluso l'attacco ischemico transitorio.

Dei 132.372 pazienti inclusi nell'analisi, 3587 (2,7%) presentavano insufficienza renale cronica a stadio non terminale e 901 (0,7%) richiedevano una terapia sostitutiva renale al momento dell'inclusione. In confronto ai pazienti che non avevano malattia renale, in quelli con insufficienza renale cronica a stadio non terminale, è stato registrato un aumento del rischio di ictus o tromboembolismo sistemico [Hazard Ratio (HR) 1,49; 95% IC 1,38-1,59; $p < 0,001$] così come in quelli con terapia sostitutiva renale (HR 1,83; 95% IC 1,57-2,14; $p < 0,001$); questo rischio è risultato significativamente ridotto in pazienti senza malattia renale trattati con warfarin (HR: 0,59; 95%IC: 0,56-0,61; $p < 0,001$) e ridotto in modo non significativo in quelli trattati con warfarin con malattia renale non terminale (HR: 0,84; 95%IC: 0,69-1,01; $p < 0,07$) ma significativamente aumentato in quelli trattati con aspirina (HR: 1,10, 95%IC: 1,06-1,14; $p < 0,001$ e HR: 1,25; 95%IC: 1,07-1,47; $p < 0,01$, rispettivamente). Il rischio di sanguinamento era maggiore tra i pazienti con malattia renale non terminale o che richiedevano una terapia renale sostitutiva e ulteriormente aumentato con warfarin (HR: 1,36; 95%IC: 1,17-1,59;

$p < 0,001$), aspirina (HR: 1,12; 95%IC: 0,96-1,30; $p = 0,14$) o entrambi (1,63; 95%IC: 1,32-2,02; $p < 0,001$). Tra i pazienti con insufficienza renale cronica non terminale, il rischio di ictus o tromboembolismo sistemico non è stato influenzato dalla gravità della patologia renale, mentre il rischio di sanguinamento è stato associato alla dose dei diuretici dell'ansa ed alla causa della malattia renale cronica. Il rischio di infarto miocardico e decesso per qualsiasi causa sono aumentati tra i pazienti con fibrillazione atriale affetti da malattia renale cronica rispetto a coloro che non avevano malattia renale.

Lo studio è limitato dal disegno di coorte osservazionale, e dalla presenza potenziale di fattori di confondimento residui, sebbene gli autori abbiano cercato di aggiustare l'analisi per caratteristiche cliniche basali. Anche le frequenze dei fattori di rischio nella popolazione in studio può essere stata sottostimata, dato che solo i pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione e diabete sono stati identificati sulla base delle prescrizioni dispensate e perciò non è stato possibile rilevare i pazienti trattati con la sola dieta o l'esercizio fisico. Sebbene il valore predittivo positivo della diagnosi di fibrillazione atriale sia molto elevato (99%), l'inclusione dei soli pazienti ospedalizzati con fibrillazione atriale probabilmente determina una sovrastima della proporzione di pazienti a rischio aumentato di tromboembolismo e sanguinamento.

L'insufficienza renale cronica è stata associata ad un aumentato rischio di ictus o di tromboembolismo sistemico e sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale. Il trattamento con warfarin è stato associato ad una riduzione dei rischi di ictus o tromboembolismo sistemico nei pazienti con insufficienza renale cronica, mentre warfarin e aspirina sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento.

In questo grande studio di coorte, l'insufficienza renale cronica a stadio non terminale e quella che ha richiesto la terapia sostitutiva renale costituiscono fattori di rischio indipendenti di ictus e tromboembolismo sistemico, sanguinamento, infarto miocardico e decesso nei pazienti con fibrillazione atriale. L'effetto della terapia con warfarin è risultato simile in pazienti con fibrillazione atriale e in quelli senza insufficienza renale cronica, riducendo il rischio di ictus o tromboembolismo sistemico e aumentando il rischio di sanguinamento. Al contrario, l'aspirina non è stata associata ad una riduzione del rischio di ictus o tromboembolismo sistemico, ma è stata associata ad un aumento del rischio di sanguinamento.

Parole chiave: ictus, sanguinamento, fibrillazione atriale, insufficienza renale cronica, studio di coorte osservazionale.

Conflitto di interessi: questo studio è stato finanziato da Lundbeck Foundation. Gli autori hanno dichiarato conflitti di interesse potenziali legati a compensi ricevuti per attività di consulenza e come speaker/docenti per diverse aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Olesen JB et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med 2012;367:625-35.

Gravi effetti avversi indotti da bevacizumab: una revisione dal database di farmacovigilanza francese

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale anti-VEGF che inibisce l'angiogenesi e la proliferazione di numerosi tumori. Bevacizumab è attualmente utilizzato in chemioterapia, ed è considerato avere un accettabile profilo rischio-beneficio nei pazienti con malattia tumorale avanzata. Tuttavia, il farmaco è responsabile di effetti avversi gravi da richiedere un attento monitoraggio dei pazienti.

L'obiettivo di questo studio è quello di descrivere il profilo delle reazioni avverse relative al bevacizumab, segnalate tramite il sistema di farmacovigilanza francese.

In questo studio, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADRs) registrate nella banca dati di farmacovigilanza francese, in cui bevacizumab è stato sospettato essere la causa, sono state estratte dalla data di immissione in commercio del bevacizumab fino al 31 novembre 2010. Il numero totale di casi e ADR è stato analizzato rispetto al numero totale di ADR classificate per classi organo sistemiche (SOC) e per gravità.

Dal 1995, in Francia, è diventato obbligatorio la segnalazione di ADRs "gravi" o "non-note". Per legge "il medico, dentista o l'ostetrica" se osservano un evento grave o imprevisto potenzialmente correlato ad un farmaco lo devono segnalare immediatamente al centro di farmacovigilanza regionale, indipendentemente se lui/lei ha prescritto il farmaco.

Un'ADR viene definita "grave" se è causa di: un intervento medico o necessita la sospensione del farmaco (grado 2); un ricovero ospedaliero o il prolungamento dell'ospedalizzazione (grado 3); invalidità/inabilità (grado 4); una condizione che mette in pericolo la vita (grado 5); morte (grado 6). Un'ADR "inattesa" è definita come un'ADR non riportata nel foglietto illustrativo del farmaco. Tutti i casi di reazioni avverse gravi associate a bevacizumab sono stati identificati e analizzati, considerando le informazioni del paziente, l'esposizione al farmaco e le caratteristiche delle ADR. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test del chi-quadrato, quando era appropriato.

Dal 2005 al 31 novembre 2010, sono stati registrati un totale di 455 casi di ADRs correlate a bevacizumab. Di queste ADRs, 351 casi erano gravi, con 626 ADRs segnalate: 40 casi di grado 6 (morte) con 88 ADRs, 42 casi di grado 5 con 64 ADRs, 14 casi di grado 4 con 21 ADRs, 208 casi di grado 3 con 388 ADRs, e 47 casi di grado 2 con 65 ADRs.

In 121 casi, bevacizumab è stato l'unico farmaco sospetto (34,3%). La durata mediana dell'esposizione a bevacizumab era di 4 cicli (intervallo 1-30) quando le ADRs si manifestavano. Ci sono stati 18 casi di morte causati direttamente da ADR, di cui la metà si è verificata dopo solo un ciclo con bevacizumab.

Le reazioni avverse più riportate riguardavano il sistema gastrointestinale (21,9%), nervoso centrale e periferico (11%), disturbi vascolari (9,4%) e disturbi del sistema respiratorio (9,1%).

Analizzando nello specifico le ADRs, le tre gravi più comuni (di qualsiasi tipo) sono state la perforazione gastrointestinale (4,8% del totale delle ADRs gravi), eventi tromboembolici (4%) ed embolia polmonare (3,2%). In questo studio, la perforazione gastrointestinale rappresenta il 12% del totale delle ADRs gravi (\geq grado 4). La maggior parte degli eventi di sanguinamento era di grado 3 e più frequentemente si trattava di emorragia gastrointestinale rispetto all'emorragia nervosa centrale e all'epistassi/emottisi. Tra le ADRs riportate che hanno causato invalidità, il 40% erano neurologiche: neuropatia, paralisi e paresi. Gli eventi ematologici, per lo più di grado 3, erano: anemia, neutropenia o aplasia. La maggior parte degli eventi di natura cardiologica erano di grado 3 e sono stati associati ad insufficienza cardiaca e aritmia.

Lo studio, sottolineano gli autori, presenta dei limiti caratteristici dei dati ricavati da banche dati di farmacovigilanza. In primo luogo, vi sono una serie di inevitabili inconvenienti metodologici: lo studio si basa su segnalazioni riportate ai centri di farmacovigilanza francese solo dagli operatori sanitari e quindi non descrive in modo completo tutti i casi che si sono verificati in Francia durante il periodo di studio.

Inoltre, è noto che un'ADR "grave" e/o "inattesa" è più probabile che sia segnalata se il farmaco è nuovo rispetto ad uno vecchio. In secondo luogo, non è stato possibile confrontare bevacizumab con un altro farmaco a causa delle sue specifiche indicazioni, che non corrispondono esattamente a quelle di altri agenti.

Nonostante i possibili bias, tramite questo studio è stato possibile identificare aspetti interessanti per quanto riguarda il profilo di sicurezza di bevacizumab.

La perforazione gastrointestinale è stata la più frequente ADR riportata con bevacizumab nel database di farmacovigilanza ed è una condizione che mette in pericolo la vita. Il meccanismo non è conosciuto, ma ci sono probabilmente un numero di fattori di rischio, come il cancro del colon-retto o ovarico (o metastasi), la chirurgia intestinale, gli ascessi, i diverticoli o un processo infiammatorio, la sigmoidoscopia, la colonscopia, o la radioterapia. E' da sottolineare che 22 casi di perforazione intestinale sono stati riportati in pazienti affetti da cancro del colon-retto (22/30, 73%).

Anche gli eventi tromboembolici sono delle ADRs frequentemente riportate nel trattamento con bevacizumab. Il ruolo di bevacizumab nella manifestazione di queste ADRs non è chiaro;

probabilmente sono implicati meccanismi aggiuntivi, tra cui l'aumento dell'infiammazione e l'instabilità aterosclerotica, la vasocostrizione conseguente alla diminuzione di produzione di ossido nitrico e all'aggregazione piastrinica, e l'adesione all'endotelio vascolare dovuta alla riduzione della capacità di rinnovamento cellulare endoteliale.

Questo studio di farmacovigilanza conferma la frequenza e la gravità degli eventi avversi nel trattamento con bevacizumab. Tali ADRs sono soprattutto gastrointestinali (perforazione intestinale), tromboembolici e emorragici.

Parole chiave

Bevacizumab, reazioni avverse.

Riferimento bibliografico

Taugourdeau-Raymond S, Rouby F, Default A, Jean-Pastor MJ. Bevacizumab-induced serious side-effects: a review of the French pharmacovigilance database. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(7):1103-7.

Metformina per il trattamento dell'amenorrea e dell'aumento di peso indotti dall'uso di antipsicotici in donne al primo episodio di schizofrenia: risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

E' ampiamente documentato che gli antipsicotici possono determinare l'insorgenza di eventi avversi di natura endocrina, come amenorrea, galattorrea e aumento di peso. Tali eventi avversi possono destare preoccupazione soprattutto se insorgono in donne affette da psicosi, poiché l'amenorrea e l'aumento di peso non solo influenzano l'aderenza al trattamento, ma sono anche associati ad una sostanziale morbidità, come disfunzione ovarica, infertilità, diabete mellito e patologie cardiache. Evidenze cliniche sottolineano che l'insorgenza di amenorrea e aumento di peso varia a seconda dell'antipsicotico assunto. Ad esempio, studi clinici riportano che una maggiore percentuale di pazienti affette da schizofrenia manifesta amenorrea in seguito al trattamento con risperidone, mentre l'aumento di peso è maggiore in terapia con clozapina o olanzapina. Il meccanismo alla base di questi effetti non è completamente chiarito, ma sembra sia associato all'antagonismo a livello centrale dei recettori istaminergici H₁ ed ad un' alterazione della sensibilità all'insulina. E' stato dimostrato che il trattamento con metformina può migliorare l'aumento di peso e la resistenza insulinica, indotti dall'uso di antipsicotici, in pazienti schizofreniche. Come è noto, la metformina è il farmaco più prescritto per il trattamento del diabete di tipo 2; tuttavia, tale farmaco ha, recentemente, destato particolare interesse per i suoi effetti pleiotropici su vari organi e tessuti (muscolo-scheletrico, adiposo, endoteliale e ovarico).

Questo studio ha valutato l'efficacia della metformina per il trattamento dell'amenorrea e dell'aumento di peso corporeo indotti dall'uso di antipsicotici in donne al primo episodio di schizofrenia.

Lo studio clinico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 6 mesi è stato condotto dal febbraio 2008 al luglio 2010 presso l'Istituto di Salute Mentale della *Second Xiangya Hospital, Central South University, China*, dove sono state arruolate pazienti di sesso femminile. Le pazienti incluse dovevano essere di età compresa tra i 18 e i 40 anni, al primo episodio di schizofrenia, con un punteggio totale >60 della Scala per la valutazione della Sindrome Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*)*, in trattamento con un farmaco antipsicotico per un primo episodio di schizofrenia entro l'anno precedente l'arruolamento e con pregressa amenorrea nel primo anno di trattamento con uno dei 4 antipsicotici clozapina, olanzapina, risperidone e sulpiride. Inoltre, il dosaggio dell'antipsicotico assunto dalle pazienti nei precedenti 6 mesi non doveva essere stato modificato per più del 25%. L'amenorrea è stata definita come assenza delle mestruazioni per 6 mesi in pazienti con un ciclo mestruale irregolare o assenza delle mestruazioni per 3 mesi consecutivi in pazienti con ciclo mestruale regolare di 21-45 giorni.

I criteri di esclusione riguardavano l'evidenza di disfunzione epatica o renale, patologia cardiovascolare o diabete mellito, gravidanza o allattamento e diagnosi di altri disturbi psichiatrici oltre la schizofrenia. Le pazienti arruolate sono state randomizzate a ricevere metformina (1g/die) o placebo per 6 mesi mediante una procedura di randomizzazione a blocchi (da 4 soggetti). Per i primi 3 giorni, le partecipanti hanno assunto 250 mg di metformina o placebo due volte al giorno, dal quarto giorno in poi la dose di metformina o placebo è stata aumentata a 500 mg due volte al giorno. In caso di trattamento con antipsicotico prima dell'arruolamento, le pazienti potevano continuare l'assunzione del farmaco per tutta la durata dello studio. Sono state inoltre eseguite visite di *follow-up* mensili per 6 mesi dalla randomizzazione. Ad ogni visita veniva anche effettuata una valutazione dell'aderenza al trattamento in studio, definita come assunzione dell'80% della dose di farmaco in studio nell'intervallo di prescrizione.

L'*end point* primario ha riguardato la percentuale di pazienti con ricomparsa di mestruazioni, con variazione del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index, BMI*), mentre gli *end point* secondari hanno riguardato le variazioni dei livelli ormonali, inclusi prolattina, LH, FSH, estradiolo e testosterone; modifiche dei livelli di insulina e glucosio a digiuno, del rapporto LH/FSH, dell'indice di resistenza insulinica, del punteggio PANSS e della frequenza di eventi avversi. Tutte le analisi statistiche sono state condotte sui dati riguardanti le pazienti sottoposte almeno ad un *follow-up* (analisi *intention-to-treat*). La grandezza del campione è stata calcolata sulla base dei dati disponibili per la metformina in donne obese con amenorrea. Assumendo una grandezza del campione totale di 84 soggetti, 42 per ciascun braccio, la potenza dello studio era dell'85%.

Delle 84 pazienti eleggibili, la metà è stata randomizzata a ricevere metformina (42) e l'altra metà placebo (42). Un totale di 76 pazienti (90,5%) ha completato i 6 mesi di trattamento, di cui 39 (92,8%) nel gruppo trattato con metformina e 37 (88,1%) nel gruppo placebo. Al basale, le pazienti avevano assunto antipsicotici per un tempo medio di 6,2 mesi nel gruppo trattato con metformina e 6,5 mesi nel gruppo placebo. Il 19,0% (n=8) delle pazienti nel gruppo con metformina e il 23,8% (n=10) delle pazienti nel gruppo placebo presentavano un BMI superiore al normale intervallo di valori (intervallo di riferimento: 18,5-23,9). Nel complesso, è stato osservato un aumento di peso maggiore del 10% in 59 pazienti (70,2%) (31 trattate con metformina e 28 con placebo) rispetto al loro peso prima del trattamento antipsicotico, spesso considerato eccessivo nel primo anno di trattamento. Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento, entrambi i gruppi sono stati aderenti secondo i criteri descritti.

Nei primi 3 mesi di studio, nel 66,7% (n=28) delle pazienti trattate con metformina vi è stata una ricomparsa delle mestruazioni rispetto ad una sola paziente del gruppo placebo (4,8% $\chi^2=35,05$, $df=1$, $p<0,001$). Il tempo medio di ripresa del ciclo mestruale è stato di 2 mesi ($SD=0,5$). Ad ogni *follow-up* si è osservata una riduzione significativa del peso corporeo medio e del valore di BMI nel gruppo trattato con metformina ed un aumento significativo, dal terzo al sesto mese, nel gruppo placebo. Al termine dell'intero periodo di studio, le pazienti nel gruppo con metformina hanno perso il 4,1% del loro peso iniziale (peso medio=2,3 kg), mentre un aumento del 3,7% nel gruppo placebo (peso medio=2,1 kg). Analogamente, si è avuta una riduzione di 0,93 e un aumento di 0,85 rispettivamente nel gruppo metformina e nel gruppo placebo dell'indice BMI medio rispetto al basale. Le riduzioni del peso corporeo e dell'indice BMI nel gruppo metformina sono state significativamente maggiori rispetto a quelle osservate nel gruppo placebo dal terzo al sesto mese. Al sesto mese, 12 pazienti (28,6%) nel gruppo metformina e una (2,4%) nel gruppo placebo hanno perso più del 10% del loro peso rispetto al basale ($\chi^2=11,012$, $df=1$, $p=0,001$).

Per quanto riguarda i livelli medi di insulina e l'indice di resistenza insulinica, si è osservata una riduzione significativa nel gruppo metformina, al secondo, quarto e sesto mese rispetto ai valori basali, a differenza del gruppo placebo in cui non vi è stata alcuna variazione significativa. Tuttavia, in entrambi i gruppi, non si è avuta ad ogni visita di *follow-up*, alcuna modifica nei livelli di glucosio a digiuno e di estradiolo. Anche i livelli di prolattina, LH e FSH sono diminuiti in maniera significativa nel gruppo trattato con metformina, mentre non hanno subito alcuna variazione nel gruppo placebo. A 6 mesi, la riduzione dei livelli di LH, del rapporto LH/FSH nel gruppo con metformina erano significativamente maggiore rispetto a quelli nel gruppo placebo.

Secondo l'analisi di regressione logistica, eseguita a 4 e 6 mesi, le riduzioni del peso corporeo, dell'indice di resistenza insulinica, dei livelli di prolattina e di LH erano tutte strettamente

correlate all'effetto terapeutico della metformina nel ripristinare il ciclo mestruale [valore β rispettivamente di 1,134 ($p < 0,001$), 0,266 ($p = 0,002$), 0,762 ($p = 0,011$), e 0,546 ($p = 0,034$) a 4 mesi e di 0,833 ($p = 0,001$), 1,375 ($p = 0,002$), 0,488 ($p = 0,040$), e 0,312 ($p = 0,033$) a 6 mesi].

Non vi sono state, infine, differenze significative, tra i due gruppi, in termini di frequenza e tipologia di eventi avversi. Solo in tre casi (1 nel gruppo metformina e 2 nel gruppo placebo) sono insorti eventi gravi (esacerbazione della sintomatologia psicotica con conseguente ospedalizzazione), che hanno indotto le tre pazienti ad abbandonare lo studio. Non sono stati osservati episodi di ipoglicemia, vomito o acidosi lattica; la funzionalità epatica e renale e l'ECG erano sempre nella norma.

La metformina è efficace per il trattamento dell'amenorrea e dell'aumento di peso corporeo indotti dall'uso di antipsicotici in pazienti affette da schizofrenia.

Tuttavia, secondo gli autori, questo studio presenta dei limiti. Innanzitutto, poiché la durata dello studio è stata di 6 mesi, non è possibile stabilire se la ricomparsa delle mestruazioni e la perdita di peso persistono anche dopo la sospensione del trattamento con metformina. In secondo luogo, non sono stati monitorati, durante lo studio, i livelli di Vitamina B₁₂ e folato, sebbene i dati di laboratorio non abbiano indicato alcuna riduzione dei livelli di emoglobina nelle pazienti. Non sono state, inoltre, valutate possibili interazioni farmacocinetiche tra l'antipsicotico assunto e la metformina, anche se tali interazioni non sono attese poiché la metformina non è né metabolizzata né inibisce il metabolismo di altri farmaci. La grandezza del campione relativamente piccola e la giovane età delle pazienti, al primo episodio di schizofrenia e con meno di un anno dall'insorgenza della patologia, non permettono di comprendere se l'assunzione di metformina potrebbe avere lo stesso effetto su pazienti più adulte o con una condizione patologica cronica. Infatti, anche nell'editoriale di accompagnamento, Smith RC ha evidenziato l'importanza di confermare la stessa efficacia della metformina in pazienti con schizofrenia cronica nel correggere l'amenorrea e le alterazioni delle gonadotropine. E' anche necessario aumentare la consapevolezza da parte degli psichiatri riguardo i potenziali effetti endocrini e metabolici degli antipsicotici, con un monitoraggio più stretto degli stessi, nonché la possibilità di opzioni terapeutiche, supportate dai risultati di studi clinici di alta qualità. Inoltre, Smith RC è dell'opinione che vi sia la necessità di fornire raccomandazioni sull'uso più routinario della metformina in pazienti trattate con antipsicotici che manifestano amenorrea o un ciclo mestruale irregolare, stabilendo anche se tale uso debba essere limitato o a lungo termine. Un recente *report* riguardante gli studi del Programma di Prevenzione del Diabete indica che l'uso a lungo termine della metformina è associato a benefici terapeutici con un rapporto rischio/beneficio favorevole.

Parole chiave: metformina, antipsicotici, RCT.

Conflitti d'interesse: Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P, Wang J, Guo XF, Davis JM, Chan PK, Zhao JP. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):813-21.

Smith RC. Metformin as a treatment for antipsychotic drug side effects: special focus on women with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(8):774-6.

Note:

* La scala della Sindrome Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) è una scala utilizzata per la valutazione della gravità dei sintomi in pazienti affetti da schizofrenia. La scala tiene conto di 30 sintomi caratteristici della sintomatologia positiva, negativa e psicopatologica generale con un punteggio minimo di 30 punti e massimo di 210 punti.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: **webmaster@sifweb.org**



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.farmacologia@segr.it; **sif.informazione@segr.it**; **sifcese@comm2000.it**.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sagr.it con oggetto: CANCELLA.